Ueber α, β-Di-aryl-äthylamine und ihre Ueberführung in Tetrahydroisochinoline

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Walter Hoffmann
aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 1935.
Tag der Promotion: 16. Oktober 1935.

Jena 1935

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

273

Referenten: Prof. Dr C. Mannich
Prof. Dr. W. Schlenk

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

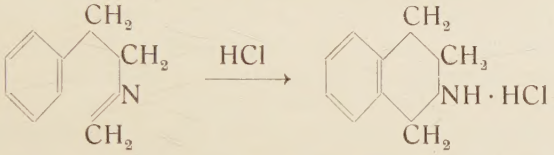
Meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines verstorbenen Vaters
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

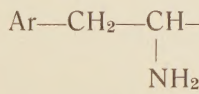
https://archive.org/details/IA41550822_0110

Theoretischer Teil.

Für die Darstellung der pharmakologisch wirksamen Tetrahydroisochinoline bedient man sich mit Vorteil einer von Pictet[1]) und von Decker und Becker[2]) angegebenen Synthese, die als Ausgangsmaterial β-Aryläthylamine wählt. Durch Kondensation dieser Verbindungen mit Formaldehyd erhält man Schiffsche Basen, die sich durch Salzsäure zu Tetrahydroisochinolinen isomerisieren lassen:

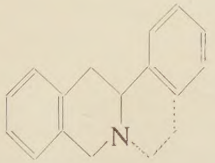


Es schien nun von Interesse zu sein, das Ausgangsmaterial in grundlegender Weise abzuändern und die Bedingungen zu studieren, unter welchen sich der Ringschluß zum Tetrahydroisochinolinderivat dann vollzieht. Zu diesem Zwecke erwiesen sich α, β-Diaryl-äthyl-amine (I),



I

eine in der Literatur kaum beschriebene Körperklasse, geeignet; besonders auch insofern, als die Möglichkeit bestand, nach Ringschluß mit Formaldehyd zum Tetrahydroisochinolinderivat (II) durch einen zweiten Ringschluß — im Sinne der punktierten Linie — das viercyclische Ringsystem der Berberis- und Corydalisalkaloide auf eine neue Art zu synthetisieren.

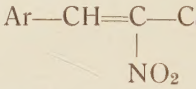


II

1) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44,** 2030 (1911).
2) Liebigs Ann. **395,** 351 (1913).

Wenngleich die Versuche zur Erzielung des zweiten Ringschlusses zunächst noch nicht erfolgreich gewesen sind, so hat doch das Studium des ersten Ringschlusses zum Tetrahydroisochinolinderivat einige interessante Ergebnisse gebracht.

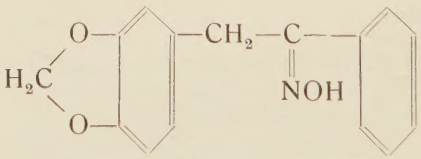
Für die Darstellung der α, β-Diaryl-äthylamine erwiesen sich die aus Phenylnitromethan und aromatischen Aldehyden gut zugänglichen 7-Nitro-stilbene (III) geeignet.



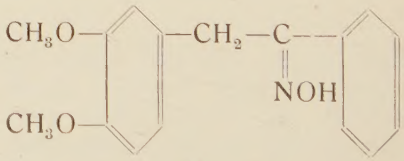
III

Als Ausgangsmaterial dienten 7-Nitro-stilben [3]), 4′, 5′-Methylendioxy-7-nitro-stilben [3]), 4′-Methoxy-7-nitro-stilben [3]), 4′, 5′-Dimethoxy-7-nitro-stilben [4]) und 4′, 6′-Dimethoxy-7-nitro-stilben [4]). Ferner wurde das noch nicht beschriebene 5′-Methoxy-7-nitro-stilben in den Kreis der Untersuchungen einbezogen.

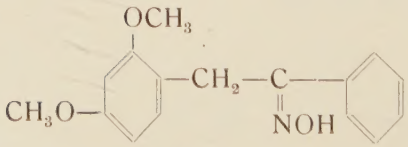
Die Reduktion dieser Verbindungen zu den entsprechenden α, β-Diaryl-äthylaminen wurde in zwei Stufen durchgeführt. In der ersten Phase ließen sich die 7-Nitro-stilbene nach dem von Reichert und Koch [5]) kürzlich ausgearbeiteten Verfahren durch katalytische Hydrierung in Pyridinlösung mit durchweg guten Ausbeuten in die Oxime der entsprechenden Desoxy-benzoine überführen. Auf diese Weise konnten aus den betreffenden 7-Nitro-stilbenen außer dem bekannten Desoxy-benzoin-oxim [6]) und 4′-Methoxy-desoxy-benzoin-oxim [7]) folgende, in der Literatur nicht beschriebene Oxime dargestellt werden:



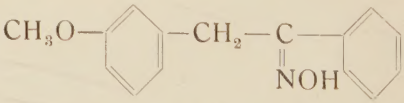
IV



V



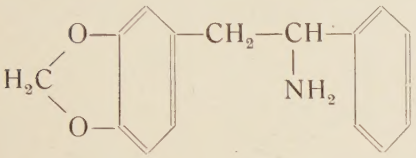
VI



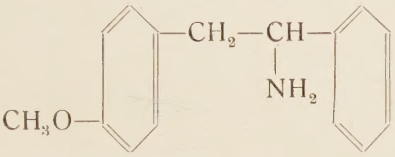
VII

3) Knoevenagel und Walter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **37,** 4508 (1904).
4) Kauffmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **52,** 1431 (1919).
5) Dissertation Werner Koch, Berlin 1935.
6) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **21,** 1298 (1888).
7) Buck und Ide, Chem. Ztrbl. **1931,** II, 50.

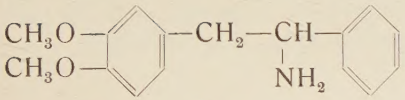
Die Reduktion zu den Aminen gelang mit Natriumamalgam in äthylalkoholischer Lösung unter Zusatz von Eisessig [8]). Die Ausbeute an durch Vakuumdestillation gereinigten Basen betrug durchschnittlich 50—75% der Theorie. Den genannten Oximen entsprechend konnten außer dem bekannten α, β-Diphenyl-äthylamin [9]) folgende neue Basen erhalten werden:



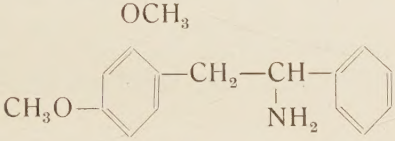
VIII



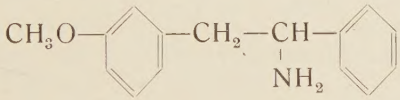
IX



X



XI



XII

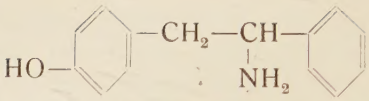
Die Basen IX, XI und XII sind bei gewöhnlicher Temperatur flüssig, während VIII und X kristallisieren. Ihre Salze und Derivate, wie die Benzoyl- und Formylverbindungen, sind sehr gut kristallisierende Substanzen.

In einem Fall (IX) wurde versucht, die Methylgruppe abzuspalten. Dies gelang durch Erhitzen mit 38%iger Salzsäure im Bombenrohr, wobei in guter Ausbeute die Phenolbase XIII resultierte.

---

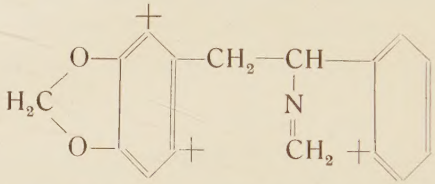
8) Es ist auch versucht worden, die Reduktion nach dem von Reichert und Koch angegebenen Verfahren durch katalytische Hydrierung in oxalsaurem Alkohol zu bewirken. Wenngleich gute Ergebnisse erzielt worden sind, ist wegen der mäßigen Löslichkeit der Oxime im Alkohol der obigen Methode der Vorzug gegeben worden.

9) Söderquist, Journ. f. prakt. Chem. **101**, 294 (1921).



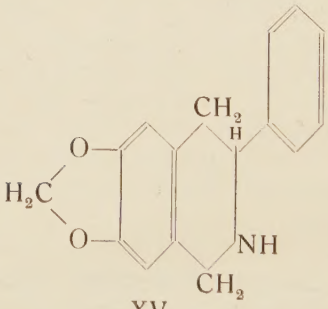
XIII

Behandelt man die Base VIII mit Formaldehyd, so erhält man das Azomethin XIV,

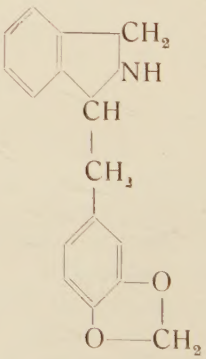


XIV

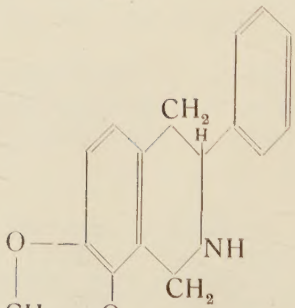
welches durch Einwirkung von Salzsäure eine sekundäre Base liefert, die ein schön kristallisierendes Nitrosamin bildet. Die Struktur dieser sekundären Base ist nicht ohne weiteres gegeben. Wie ein Blick auf die Formel XIV zeigt — die Angriffsstellen für den Ringschluß sind mit + bezeichnet —, ergeben sich für die Konstitution der Ringbase die folgenden drei Möglichkeiten:



XV

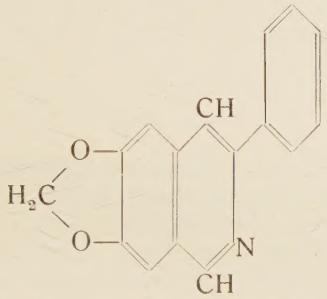


XVII



XVI

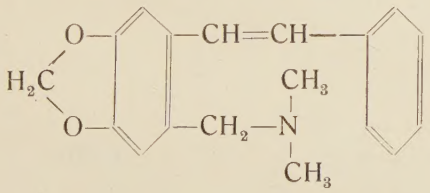
Wie weiter unten gezeigt werden wird, kommt dem Körper die Formel XV zu. Zunächst ist Formel XVII auszuschließen, weil sie mit den bei der Oxydation und Dehydrierung erhaltenen Ergebnissen in Widerspruch steht. Bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Lösung erhält man nämlich in mäßiger Ausbeute eine tertiäre Base, die 4 Wasserstoffatome weniger enthält als das Ausgangsmaterial XV. Sie ist als 3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-isochinolin XVIII anzusprechen.



XVIII

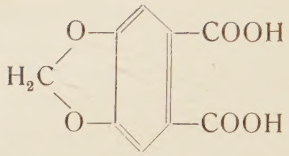
Die Base XVII hätte bei der Dehydrierung wahrscheinlich nur 2 Wasserstoffatome verlieren können. Als weiteres Oxydationsprodukt tritt Benzoesäure auf; ihre Bildung läßt sich ebenfalls nur aus den Formeln XV und XVI erklären.

Zur Ermittlung der Stellung der Substituenten im Benzolkern wurde, nachdem weitere Oxydationsversuche mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung keinen Aufschluß gebracht hatten, der Hofmann'sche Abbau der erschöpfend methylierten Base XV herangezogen. Hierbei entstand die tertiäre, ungesättigte Base XIX,



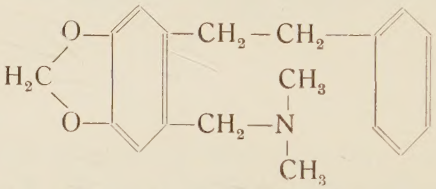
XIX

die beim Behandeln mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung Hydrastsäure (4, 5-Methylendioxy-phthalsäure) XX lieferte. Damit war die Struktur von XV sichergestellt.



XX

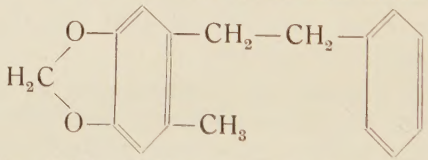
Katalytisch angeregter Wasserstoff führte den Körper XIX in die gesättigte Base XXI über.



XXI

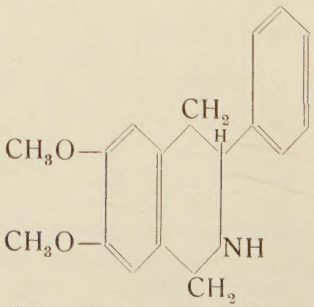
Auch der Abbau der erschöpfend methylierten Base XV nach Emde ist durchgeführt worden. Dabei tritt zunächst Ringsprengung ein zwischen dem Stickstoffatom und dem Kohlenstoffatom, welches den Phenylrest trägt. Dies ging aus der Identität des hierbei entstehenden Körpers mit der aus dem Hofmann'schen Abbau und nachfolgender Hydrierung erhaltenen Base XXI hervor.

Die tertiäre Base XXI liefert ein schön kristallisierendes Jodmethylat, das beim Behandeln mit Natriumamalgam in Trimethylamin und die stickstofffreie Substanz XXII zerfällt.



XXII

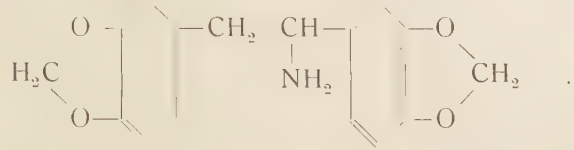
Auf die gleiche Weise, wie für die Base VIII geschildert, ließ sich der Ringschluß zum Tetrahydroisochinolin mit dem Körper X bewirken. Die hierbei erhaltene Base XXIII



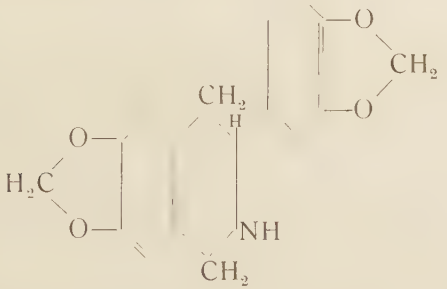
XXIII

lieferte ein gut kristallisierendes Nitrosamin.

In den Kreis der Untersuchungen wurde noch das von Allen und Buck[10]) beschriebene α, β-Di-(4, 5-methylen-dioxy-phenyl)-β-amino-aethan

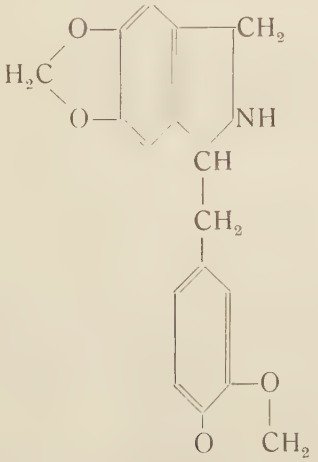


einbezogen. Auch hier wurde zum Behandeln mit Formaldehyd und Isomerisierung durch Salzsäure ein Tetrahydroisochinolinderivat (XXIV) erhalten.



XXIV

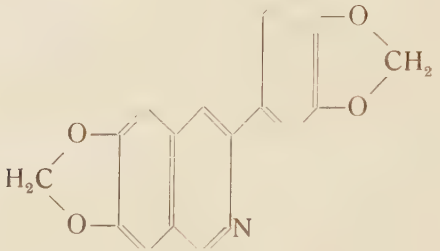
Die Struktur der Base XXIV erschien zunächst nicht ganz sicher, da infolge der auflockernden Wirkung der Substituenten in beiden Phenylresten hier ebenfalls eine Hydroisoindolbase XXV hätte entstehen können.



XXV

10) Journ. Amer. Chem. Soc. **1930**, I, 311.

Die Konstitution von XXIV konnte jedoch durch Dehydrierung sichergestellt werden. Beim Behandeln mit Kaliumpermanganat wurden 4 Atome Wasserstoff aboxydiert unter Bildung des Isochinolinderivates XXVI.



XXVI

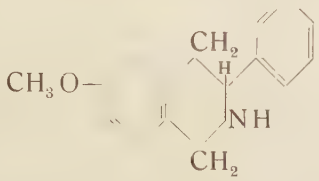
Die Base XXV hätte wahrscheinlich nur 2 Wasserstoffatome abgeben können.

Im Gegensatz zu den geschilderten Fällen fielen die Ringschlußversuche mit den Basen IX und XI und dem nicht substituierten α, β-Diphenyl-äthylamin negativ aus. Die zu den Schiffschen Basen zugesetzte Salzsäure bewirkte entweder deren Verseifung unter Rückbildung des Ausgangsmaterials, oder sie führte zu komplizierten Reaktionen, die sich durch eine Verfärbung der Lösung kundtaten. Diese Reaktionen sind nicht weiter verfolgt worden. Das refraktäre Verhalten der Basen IX und XI führt zu der Annahme, daß der Ringschluß des Azomethins zum Tetrahydroisochinolin nur dann eintritt, wenn sich in para-Stellung zu einer der beiden möglichen Ringangriffsstellen ein Substituent befindet. Ähnliche Vermutungen, daß bei der Bildung von Isochinolinen der para-Effekt eine Rolle spielt, sind schon von Decker und Becker[11]), sowie von C. Mannich und Mitarbeitern[12]) ausgesprochen worden. In diesen Fällen war der Benzolkern jedoch stets zwei- und mehrfach substituiert, so daß nicht mit Sicherheit angenommen werden konnte, ob der in para-Stellung zur Ringangriffsstelle stehende Substituent allein den Ringschluß begünstigt, bzw. erst ermöglicht, oder ob er zu seiner fördernden Wirkung noch anderer Substituenten bedarf. Letztere Vermutung lag nahe, wenn man die zahlreichen Methylendioxy- und Dimethoxy-Analoga der Isochinolinsynthesen in Betracht zog.

11) Liebigs Ann. **395,** 315 (1913).
12) Arch. d. Pharm. **265,** 2 (1927); **267,** 603 (1929).

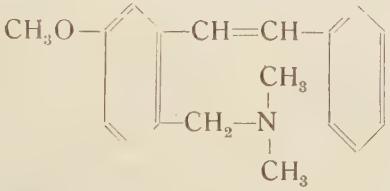
Zum Beweis, daß der para-ständige Substituent allein für die glatte Bildung der Tetrahydroisochinoline maßgebend ist, wurde daß β-Amino-α-(5-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan (XII), welches nur einen in para-, bzw. ortho-Stellung zu den beiden möglichen Ringangriffspunkten befindlichen Substituenten besitzt, nach dem Behandeln mit Formaldehyd durch Salzsäure umgelagert.

Der Ringschlußversuch mit der Base XII gelang über Erwarten gut. Es entstand in fast quantitativer Ausbeute das 3-Phenyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin XXVII:



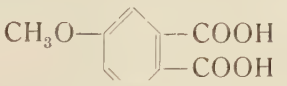
XXVII

Um die Stellung der Methoxylgruppe festzulegen, wurde die Base XXVII erschöpfend methyliert und dem Hofmann'schen Abbau unterworfen. Unter Ringsprengung entstand die tertiäre, ungesättigte Base XXVIII,



XXVIII

welche bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat neben Benzoesäure die bekannte 4-Methoxy-phthalsäure [13]) (XXIX) lieferte.

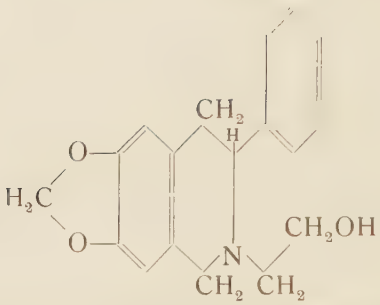


XXIX

Wie eingangs erwähnt, ist auch versucht worden, das viercyclische Ringsystem der Berberis- und Corydalis-Alkaloide aus der Tetrahydroisochinolinbase XV aufzubauen.

Die Anlagerung von Äthylenbromhydrin an XV lieferte in leidlicher Ausbeute die Alkoholbase XXX;

13) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33,** 743 (1900).

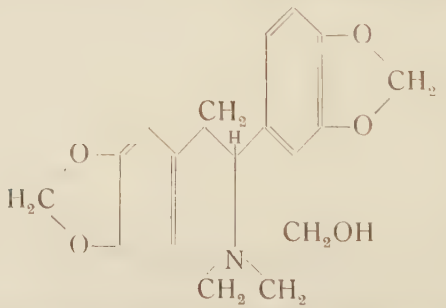


XXX

in überwiegender Menge wurde das Ausgangsmaterial (XV) als Bromhydrat zurückerhalten. Die Trennung der beiden Körper erfolgte durch Abscheiden der sekundären Base als Nitrosamin.

Versuche, die Wasserabspaltung aus XXX mit konzentrierten Mineralsäuren zu bewirken, schlugen fehl. Ebenfalls führte das Behandeln mit Natriumäthylat, Phosphorpentoxyd in Toluol oder längeres Kochen in Tetralin zu keinem Ergebnis. In den meisten Fällen wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten, oder es traten Zersetzungsprodukte auf. Auch gelang es nicht, das alkoholische Hydroxyl durch Chlor zu ersetzen, um aus der hierbei entstehenden Chlorbase den Ringschluß durch eine Friedel-Crafts-sche Reaktion zu bewirken. Beim Behandeln des in Chloroform suspendierten Chlorhydrates der Oxäthylbase XXX mit Thionylchlorid wurden uneinheitliche Produkte erhalten.

In der Meinung, daß die Wasserabspaltung eher zu erreichen wäre, wenn der in 3-Stellung befindliche Phenylrest durch Substituenten aufgelockert ist, wurde das 3-(4′, 5′-Methylendioxyphenyl)-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin XXIV mit Äthylenbromhydrin in die entsprechende Oxybase XXXI übergeführt.



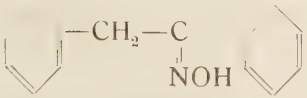
XXXI

Jedoch konnte auch in diesem Falle kein Ringschluß durch Wasserabspaltung erzielt werden.

Die Gründe für den negativen Ausfall dieser Versuche dürften in einer sterischen Hinderung, die durch die ortho-Substitution des in 3-Stellung befindlichen Phenylrestes bedingt ist, zu suchen sein.

Praktischer Teil.

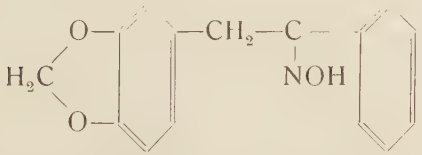
Desoxy-benzoin-oxim.



20 g 7-Nitrostilben [14]) werden in der ausreichenden Menge Pyridin gelöst und mit Palladium-Tierkohle bei etwa 40° der katalytischen Reduktion unterworfen. Nachdem innerhalb kurzer Zeit zwei Mol Wasserstoff aufgenommen sind, wird die farblose oder schwach gelb gefärbte Lösung vom Katalysator abfiltriert und allmählich zu einer eisgekühlten 20%igen Schwefelsäure gegeben. Das anfangs ölige Oxim erstarrt nach kurzem Stehenlassen. Die mit Wasser gut ausgewaschenen Kristalle schmelzen nach dem Umlösen aus wenig Methylalkohol bei 94°. Ausbeute: fast quantitativ. Das Oxim ist von Meyer und Oelkers [15]) auf anderem Wege erhalten worden.

0,1224 g Sbst.: 0,3560 g CO_2; 0,0675 g H_2O
0,1380 g Sbst.: 7,7 ccm N (18°, 769 mm)
$C_{14}H_{13}ON$: Ber.: C 79,58; H 6,21; N 6,64
Gef.: C 79,4; H 6,2; N 6,6

4', 5'-Methylendioxy-desoxy-benzoin-oxim.



20 g 4', 5'-Methylendioxy-7-nitro-stilben [14]) werden in 120 ccm Pyridin warm gelöst und wie vorstehend angegeben bei 60° mit Palladium-Tierkohle als Katalysator hydriert. Im Verlaufe von 35

14) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **37,** 4508 (1904).
15) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **21,** 1298 (1888).

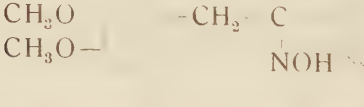
Minuten werden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung liefert 14,4 g reines Oxim vom Schmp. 138°.

4,712 mg Sbst.: 12,200 mg CO_2; 2,110 mg H_2O
$C_{15}H_{13}O_3N$: Ber.: C 70,56; H 5,14
Gef.: C 70,6; H 5,0

4'-Methoxy-desoxy-benzoin-oxim.

Die Darstellung des Oxims aus dem 4'-Methoxy-7-nitro-stilben [14]) geschieht in analoger Weise, wie beim Desoxy-benzoin-oxim angegeben. Die Ausbeute beträgt 90 % der Theorie. Aus Methylalkohol erscheint der Körper in langen, farblosen, bei 132° schmelzenden Prismen. Das Oxim ist von Buck und Ide [16]) auf anderem Wege erhalten worden. Schmp. nach Literaturangabe: 133°.

4', 5'-Dimethoxy-desoxy-benzoin-oxim.

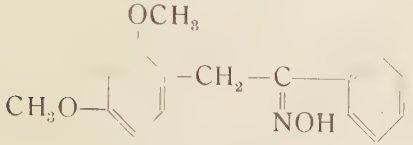


Die Darstellung dieses Oxims aus dem 4', 5'-Dimethoxy-7-nitro-stilben [17]) erfolgt wie beim Desoxy-benzoin-oxim beschrieben. Die optimale Hydrierungstemperatur liegt bei 50°. Die Rohausbeute beträgt 75 % der Theorie. Große Ansätze geben geringere Ausbeuten. Aus Methylalkohol erhält man das Oxim in feinen sternförmig gruppierten Nadeln vom Schmp. 108°.

0,1292 g Sbst.: 0,3344 g CO_2; 0,0745 g H_2O
0,1485 g Sbst.: 6,6 ccm N (21°, 764 mm)
$C_{16}H_{17}O_3N$: Ber.: C 70,81; H 6,32; N 5,17
Gef.: C 70,6; H 6,5; N 5,2

16) Chem. Ztrbl. **1931**, II, 50.
17) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **52**, 1431 (1919).

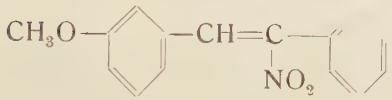
2′, 4′-Dimethoxy-desoxy-benzoin-oxim.



Das 2′, 4′-Dimethoxy-7-nitro-stilben [17]) läßt sich durch katalytische Hydrierung in Pyridinlösung — Palladium-Tierkohle als Katalysator — in das entsprechende Oxim überführen. Die Ausbeute ist quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol schmilzt der Körper bei 91°.

0,1174 g Sbst.: 5,3 ccm N (18°, 747 mm)
$C_{16}H_{17}O_3N$: Ber.: N 5,17
Gef.: N 5,2

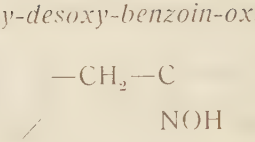
3′-Methoxy-7-nitro-stilben.



Je 15 g m-Methoxy-benzaldehyd und Phenylnitromethan — beide frisch im Vakuum destilliert — werden gemischt und mit einigen Tropfen 96%igem Alkohol versetzt. Nach Hinzufügen von 0,5 g Methylaminhydrochlorid und 0,2 g wasserfreiem Natriumkarbonat läßt man bei Raumtemperatur stehen. Bereits nach einem Tage kristallisiert das 3′-Methoxy-7-nitro-stilben in zitronengelben zentimeterlangen Nadeln aus. Nach viertägigem Stehenlassen wird scharf abgesaugt und zweimal mit wenig Alkohol gewaschen. Die Ausbeute beträgt 21 g = 75 % der Theorie. Aus Ligroin erhält man hellgelbe, rosettenförmig angeordnete Nadeln, die bei 78° schmelzen.

0,1224 g Sbst.: 0,3180 g CO_2; 0,0549 g H_2O
0,1687 g Sbst.: 7,9 ccm N (18°, 766 mm)
$C_{15}H_{13}O_3N$: Ber.: C 70,56; H 5,14; N 5,49
Gef.: C 70,88; H 5,0; N 5,5

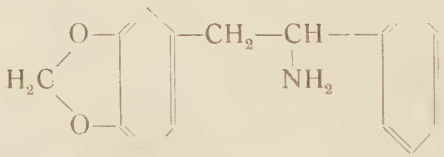
3'-Methoxy-desoxy-benzoin-oxim.



8 g 3'-Methoxy-7-nitro-stilben werden — wie oben angegeben — in Pyridinlösung bei 50—60° katalytisch hydriert. Die anfangs flotte Wasserstoffaufnahme verläuft gegen Ende der Reaktion im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Hydrierungen recht langsam. Beim Eingießen des Reaktionsproduktes in verdünnte Schwefelsäure erhält man ein Öl, das nur langsam kristallisiert. Zur Reinigung des Oxims empfiehlt sich Abpressen auf Ton. Der auf diese Weise von Verunreinigungen befreite Körper wird zweimal aus Ligroin unter Zusatz von Tierkohle umgelöst. Man erhält 4,5 g Oxim vom Schmp. 80°. Ausbeute an reinem Produkt 60 % der Theorie.

0,1000 g Sbst.: 5,0 ccm N (20°, 748 mm)
$C_{15}H_{15}O_2N$: Ber.: N 5,81
Gef.: N 5,7

β-Amino-α-(4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



13 g Oxim des 4', 5'-Methylendioxy-desoxy-benzoins werden in 150 ccm Alkohol gelöst, mit 400 g 3%igem Natriumamalgam versetzt und unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Um die alkalische Reaktion des Gemisches abzustumpfen, gibt man von Zeit zu Zeit einige ccm Essigsäure zu, so, daß der Ansatz nicht sauer reagiert. Nach einer halben Stunde werden weitere 400 g Natriumamalgam zugesetzt. Treten Salzabscheidungen auf, so bringt man diese durch wenig heißes Wasser wieder in Lösung. Nach beendeter Reduktion trennt man vom Quecksilber ab, macht mit Essigsäure sauer und dampft den Alkohol nach Zusatz von etwa 200 ccm heißem Wasser im Vakuum ab. Den Rückstand versetzt man mit viel Wasser, wobei Reste unveränderten Oxims ausfallen. Nach dem Stehenlassen über Nacht und Abfiltrieren wird

mit Natronlauge alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen werden über Kaliumkarbonat getrocknet, und der nach dem Abdunsten des Lösungsmittels verbleibende Rückstand im Vakuum destilliert. Die Base siedet unter 17 mm Druck bei 222—223°. Sie erstarrt bei längerem Stehen kristallin und schmilzt dann bei 37—38°. Ausbeute an destillierter Base 50 bis 70 % der Theorie.

Zur Analyse wird der Körper in das gut kristallisierende essigsaure Salz übergeführt. Das Azetat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser bei 152—153°.

0,1375 g Sbst.: 0,3428 g CO_2; 0,0771 g H_2O
0,1235 g Sbst.: 5,0 ccm N (18°, 766 mm)
$C_{17}H_{19}O_4N$: Ber.: C 67,74; H 6,36; N 4,65
Gef.: C 68,0; H 6,3; N 4,8

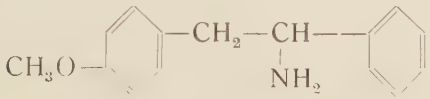
Das salzsaure Salz, erhalten durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die ätherische Lösung der Base, bildet nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol farblose, bei 258 bis 259° unter Zersetzung schmelzende Prismen.

Aus dem Formiat (Schmp. 151°) entsteht bei dreistündigem Erhitzen auf 165° die Formylverbindung, welche aus Methanol in spießförmigen Nadeln vom Schmp. 131° kristallisiert.

Die Benzoylverbindung läßt sich aus der ätherischen Lösung der Base durch Zusatz von Benzoylchlorid leicht erhalten. Aus Alkohol umgelöst, bildet sie farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 180°.

0,1258 g Sbst.: 0,3534 g CO_2; 0,0606 g H_2O
0,1477 g Sbst.: 5,2 ccm N (17°, 772 mm)
$C_{22}H_{19}O_3N$: Ber.: C 76,49; H 5,55; N 4,06
Gef.: C 76,6; H 5,4; N 4,2

β-Amino-α-(4-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



15 g Oxim des 4'-Methoxy-desoxy-benzoins werden in 150 ccm Alkohol gelöst und mit je 500 g 3%igem Natriumamalgam, die in zwei Anteilen zugesetzt werden, wie vorstehend beschrieben, reduziert. Die Aufarbeitung liefert in 65%iger Ausbeute eine bei 202 bis 203° unter 12 mm siedende Base.

Das Azetat kristallisiert teilweise aus dem Reaktionsgemisch aus. Aus Alkohol erhält man es in langen Nadeln vom Schmp. 135°.

3,285 mg Sbst.: 8,580 mg CO_2; 2,151 mg H_2O
0,1322 g Sbst.: 5,9 ccm N (23°, 756 mm)
$C_{17}H_{21}O_3N$: Ber.: C 71,04; H 7,37; N 4,88
Gef.: C 71,25; H 7,3; N 5,1

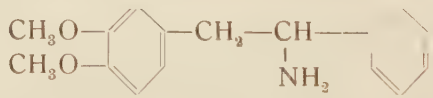
Das salzsaure Salz wird durch Einleiten von Salzsäuregas in die ätherische Lösung der Base erhalten. Schmp. 208 bis 209°.

Das saure Oxalat fällt aus der ätherischen Lösung der Base auf Zusatz von ätherisch-alkoholischer Oxalsäurelösung aus. Aus Wasser erhält man es in Nadeln, die bei 206° schmelzen.

Die Benzoylverbindung, in üblicher Weise dargestellt, bildet nach dem Umkristallisieren aus Alkohol verfilzte, bei 189° schmelzende Nadeln.

Aus dem Formiat (Schmp. 148° [aus Essigester]) entsteht bei zweieinhalbstündigem Erhitzen auf 160—165° die Formylverbindung. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol oder Äthylalkohol bei 129—130°.

β-Amino-α-(4, 5-dimethoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



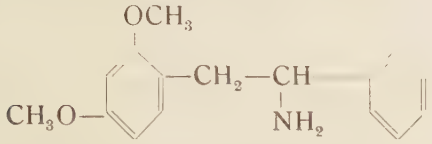
10 g 4′, 5′-Dimethoxy-desoxy-benzoin-oxim werden in 100 ccm Alkohol heiß gelöst, in zwei Anteilen mit 550 g 3%igem Natriumamalgam versetzt und auf dem Wasserbade unter Rückfluß, wie beim 4′, 5′-Methylendioxy-desoxy-benzoin-oxim angegeben, reduziert. Die Aufarbeitung liefert eine bei 233° unter 16 mm Druck siedende Base. Ausbeute an destilliertem Produkt 7 g = 74% der Theorie. Beim langsamen Eindunsten ihrer ätherischen Lösung kristallisiert die Base in bei 67° schmelzenden Nadeln.

Das saure Oxalat kristallisiert aus Alkohol in farblosen Nadeln, die bei 176° schmelzen.

4,718 mg Sbst.: 10,776 mg CO_2; 2,626 mg H_2O
$C_{16}H_{19}O_2N \cdot (COOH)_2$: Ber.: C 62,22; H 6,10
Gef.: C 62,3; H 6,2

Die Benzoylverbindung schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 178°.

β-Amino-α-(2, 4-dimethoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



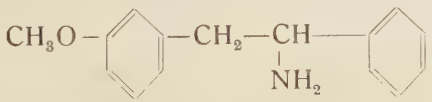
17 g 2′, 4′-Dimethoxy-desoxy-benzoin-oxim werden mit 1000 g 3%igem Natriumamalgam wie üblich reduziert. Die Aufarbeitung liefert 10 g (= 62% der Theorie) reine Base, die unter 18 mm Druck bei 230—231° siedet.

Das Chlorhydrat erhält man durch Einleiten von Salzsäuregas in die ätherische Lösung der Base. Zur Reinigung löst man das Salz in Alkohol und fällt durch vorsichtigen Zusatz mit Äther aus. Hierbei resultieren farblose Nadeln vom Schmp. 214°.

4,417 mg Sbst.: 10,555 mg CO_2; 2,662 mg H_2O
$C_{16}H_{20}O_2NCl$: Ber.: C 65,39; H 6,87
Gef.: C 65,2; H 6,7

Die Benzoylverbindung bildet nach dem Umlösen aus Alkohol verfilzte, bei 183—184° schmelzende Nadeln.

β-Amino-α-(3-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.

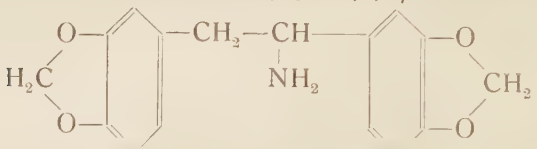


Eine heiße Lösung von 4,2 g 3′-Methoxy-desoxy-benzoin-oxim in 50 ccm Alkohol wird in zwei Anteilen mit 280 g 3%igem Natriumamalgam versetzt und, wie oben beschrieben, reduziert. Bei der Destillation im Vakuum geht die Base unter 11 mm Druck bei 192° über. Die Ausbeute an Reinprodukt beträgt 2,9 g = 73% der Theorie.

Das Chlorhydrat erhält man durch Einleiten von Salzsäuregas in die ätherische Lösung der Base. Zur Reinigung löst man in Alkohol und fällt mit Äther. Hierbei scheidet sich das Salz in bei 205—207° schmelzenden Nadeln aus.

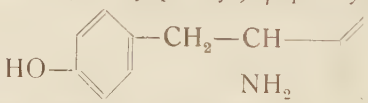
2,743 mg Sbst.: 6,860 mg CO_2; 1,674 mg H_2O
$C_{15}H_{18}ONCl$: Ber.: C 68,28; H 6,88
Gef.: C 68,2; H 6,8

α, β-Di-(4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-amino-äthan.



Diese Base ist bereits von A l l e n und B u c k [18]) durch Reduktion des Desoxy-piperoin-oxims mit Natriumamalgam dargestellt worden. Die Angaben der Verfasser konnten im wesentlichen bestätigt werden. Der Schmp. des salzsauren Salzes lag bei 254°, während ihn A l l e n und B u c k mit 245° angeben.

β-Amino-α-(4-oxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



7 g salzsaures β-Amino-α-(4-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan werden mit 25 ccm 38%iger Salzsäure zweieinhalb Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und das schwach braun gefärbte Hydrochlorid aus wenig Wasser umkristallisiert. Es bildet farblose Nadeln, die nach längerem Sintern bei 252° schmelzen. Der Körper gibt in wäßriger Lösung mit wenig Eisenchlorid eine tief violettblaue Färbung.

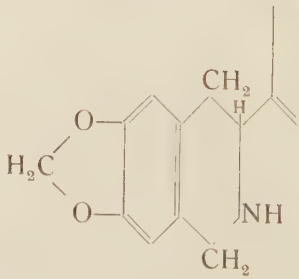
Die f r e i e B a s e wird erhalten, indem man die wäßrige Lösung des Hydrochlorids mit Ammoniak fällt. In kurzer Zeit wird die Base kristallin. Sie wird abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert, aus welchem sie in bei 159° schmelzenden Nadeln herauskommt.

4,507 mg Sbst.: 13,044 mg CO_2; 2,805 mg H_2O

$C_{14}H_{15}ON$: Ber.: C 78,83; H 7,09

Gef.: C 78,9; H 7,0

3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin.



18) Journ. Amer. Chem. Soc. 1930, I, 311.

7,2 g β-Amino-α-(4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan werden allmählich unter dauerndem Rühren mit 11 g einer Lösung gleicher Teile Wasser und Formaldehydlösung (35%ig) versetzt. Unter schwacher Erwärmung erfolgt die Bildung des Azomethins. Zur Vollendung der Reaktion erwärmt man unter öfterem Umrühren eine Stunde auf dem Wasserbade. Hierauf setzt man unter weiterem Erwärmen 10%ige Salzsäure bis zur völligen Lösung des Azomethins zu. Nach kurzer Zeit scheidet sich das salzsaure Salz der Tetrahydroisochinolinbase kristallin ab. Der Kristallbrei wird nach einiger Zeit abgesaugt und zweimal mit Alkohol gewaschen. Die Ausbeute beträgt 8,1 g = 93% der Theorie. Aus Alkohol kristallisiert das Hydrochlorid in kleinen Nadeln, die bei 245—246° unter Zersetzung schmelzen.

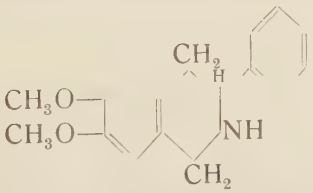
Die freie Base bildet nach dem Umlösen aus Ligroin rosettenförmig angeordnete, bei 82—83° schmelzende Nadeln.

0,1280 g Sbst.: 0,3577 g CO_2; 0,0679 g H_2O
0,1232 g Sbst.: 0,3441 g CO_2; 0,0658 g H_2O
0,1507 g Sbst.: 7,3 ccm N (19°, 761 mm)
$C_{16}H_{15}O_2N$: Ber.: C 75,85; H 5,97; N 5,54
Gef.: C 76,2; H 5,9; N 5,7
C 76,2; H 6,0

Beim Behandeln einer mit Salzsäure versetzten Lösung des Hydrochlorids mit Natriumnitritlösung scheidet sich das Nitrosamin kristallin ab. Aus Alkohol erhält man schwach gelb gefärbte, bei 125° schmelzende Nadeln.

0,1472 g Sbst.: 12,6 ccm N (23°, 757 mm)
$C_{16}H_{14}O_3N_2$: Ber.: N 9,93
Gef.: N 9,8

3-Phenyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin.



Die Darstellung dieser Base aus dem β-Amino-α-(4, 5-dimethoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan erfolgt in gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben ist. Für je 2 g der offenen Base benötigt man 3 ccm einer 17,5%igen Formaldehydlösung. Die Ausbeute an Roh-

produkt beträgt 2,2 g = 94% der Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt das Chlorhydrat unscharf bei 258° unter Zersetzung.

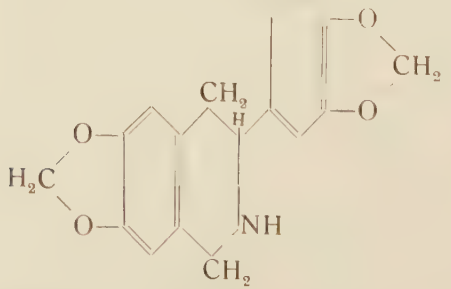
Die freie Base wird aus der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes auf Zusatz von Ammoniak als farbloses, bald erstarrendes Öl erhalten. Ihr Schmp. liegt bei 96°.

2,988 mg Sbst.: 8,310 mg CO_2; 1,951 mg H_2O
0,1281 g Sbst.: 5,9 ccm N (18°, 749 mm)
$C_{17}H_{19}O_2N$: Ber.: C 75,79; H 7,11; N 5,21
Gef.: C 75,9; H 7,3; N 5,3

Das Nitrosamin erhält man, indem man die Lösung von 1 g des salzsauren Salzes in 125 ccm Wasser mit 15 ccm 10%iger Salzsäure und darauf mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von 2,5 g Natriumnitrit versetzt. Man schüttelt mit Chloroform aus, dampft dieses im Vakuum ein und reinigt den allmählich kristallin werdenden Rückstand durch Umlösen aus Alkohol, aus dem das Nitrosamin in schwach gelb gefärbten Kristallen vom Schmp. 100° herauskommt. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

0,1167 g Sbst.: 9,4 ccm N (20°, 753 mm)
$C_{17}H_{18}O_3N_2$: Ber.: N 9,40
Gef.: N 9,3

3-(4', 5'-Methylendioxy-phenyl)-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisochinolin.



3 g α, β-Di-(4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-amino-äthan [18]) werden mit 4,5 g einer 17,5%igen Formaldehydlösung gut verrührt und 40 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei resultiert eine hellbraune, sehr zähflüssige Masse. Man setzt nunmehr in der Wärme so viel 10%ige Salzsäure zu, bis die Masse dünn-

flüssig wird und sich ein bräunliches, klares Öl absetzt. Beim Reiben mit einem Glasstabe erstarrt dieses Öl bald zu einer Kristallmasse. Um die Umsetzung zu vervollständigen, erwärmt man noch 30 Minuten, saugt nach dem Abkühlen ab und wäscht vorsichtig mit Alkohol aus. Die Ausbeute beträgt 3,05 g = 87% der Theorie. Das aus Alkohol umkristallisierte Salz schmilzt bei 250 bis 251°.

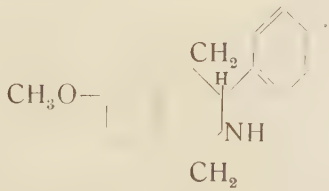
Die freie Base läßt sich aus dem salzsauren Salz durch Fällen mit Ammoniak erhalten. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus sehr viel heißem Wasser bei 124—125°.

0,1263 g Sbst.: 0,3175 g CO_2; 0,0579 g H_2O
$C_{17}H_{15}O_4N$: Ber.: C 68,66; H 5,09
Gef.: C 68,6; H 5,1

Nitrosamin: 0,5 g salzsaures Salz wird in 60 ccm Wasser heiß gelöst und nach schnellem Abkühlen mit 10 ccm 10%iger Salzsäure und einer konzentrierten, wäßrigen Lösung von 1,5 g Natriumnitrit versetzt. Nach kurzer Zeit wird zweimal mit wenig Chloroform ausgeschüttelt. Der beim Abdunsten des Chloroforms im Vakuum erhaltene Rückstand wird mit Petroläther angerieben, wobei Kristallisation erfolgt. Aus Alkohol erhält man gelbbraune Kristalle, die bei 149° schmelzen.

0,1147 g Sbst.: 8,6 ccm N (20°, 755 mm)
$C_{17}H_{14}O_5N_2$: Ber.: N 8,59
Gef.: N 8,7

3-Phenyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin.



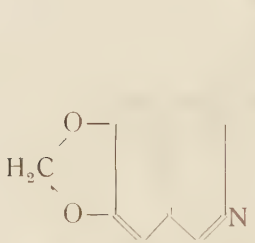
2,4 g β-Amino-α-(3-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthan werden mit 4 g einer Mischung gleicher Teile Wasser und 35%iger Formaldehydlösung gut durchgerührt und unter weiterem Rühren 45 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf setzt man 10%ige Salzsäure bis zur klaren Lösung des Reaktionsgemisches zu. Nach einer Minute, bisweilen auch früher, scheidet sich das Tetrahydroisochinolinderivat in reinweißen Kristallen ab. Die Ausbeute beträgt 2,75 g = 95% der Theorie. Zur Analyse wird das

salzsaure Salz in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Das auf diese Weise erhaltene Kristallmehl schmilzt unscharf bei 263°.

0,1000 g Sbst.: 0,2548 g CO_2; 0,0587 g H_2O
$C_{16}H_{18}ONCl$: Ber.: C 69,66; H 6,58
Gef.: C 69,5; H 6,6

Die freie Base schmilzt bei 72—73°.

3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-isochinolin.



3 g 3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid werden in 75 ccm Wasser heiß gelöst und auf dem Wasserbade allmählich mit einer Lösung von 10 g Kaliumpermanganat in 150 ccm Wasser versetzt. Nachdem die Permanganatfarbe verschwunden ist, läßt man erkalten und saugt den abgeschiedenen Braunstein ab. Dieser wird mehrmals mit Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Auszüge werden im Vakuum stark eingeengt, wobei das noch verunreinigte 3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-isochinolin auskristallisiert. Man saugt ab und kristallisiert aus Alkohol unter Zusatz von wenig Tierkohle um. Die Ausbeute beträgt 0,6 g = 23% der Theorie. Bei Anwendung der für die Dehydrierung des Tetrahydroisochinolins erforderlichen Menge Kaliumpermanganat kann die Ausbeute nicht gesteigert werden.

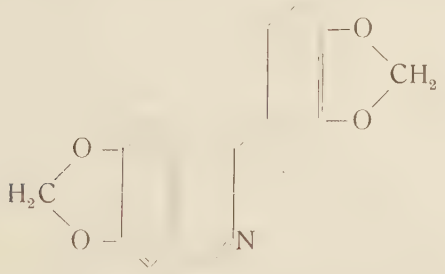
Die freie Base schmilzt bei 128°.

0,1271 g Sbst.: 0,3596 g CO_2; 0,0535 g H_2O
0,1302 g Sbst.: 6,6 ccm N (23°, 758 mm)
$C_{16}H_{11}O_2N$: Ber.: C 77,08; H 4,45; N 5,62
Gef.: C 77,2; H 4,7; N 5,8

Der Schmelzpunkt des salzsauren Salzes liegt unscharf bei 270°. Mit Jodmethyl gibt die freie Base ein gelbliches, nach längerem Sintern bei 239° unter Zersetzung schmelzendes Jodmethylat.

Aus der vom Manganschlamm abfiltrierten und weitgehend eingedampften Lösung werden die Säuren durch Zusatz von Salzsäure ausgefällt und der Sublimation unterworfen. Dabei wird in überwiegendem Maße Benzoesäure erhalten, die durch ihren Schmelzpunkt sowie Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte. Aus dem Sublimationsrückstand läßt sich in sehr geringer Menge eine nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 276° schmelzende, stickstoffhaltige Säure herausarbeiten, bei der es sich vermutlich um eine Phenylcinchomeronsäure oder Pyridintrikarbonsäure handelt.

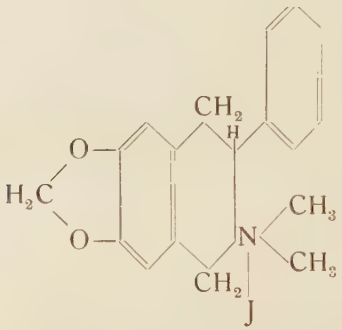
3-(4′, 5′-Methylendioxy-phenyl)-6, 7-methylendioxy-isochinolin.



3 g 3-(4′, 5′-Methylendioxy-phenyl)-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid werden in 75 ccm Wasser heiß gelöst und auf dem Wasserbade allmählich mit einer Lösung von 8 g Kaliumpermanganat in 150 ccm Wasser versetzt. Nach dem Verschwinden der Permanganatfarbe läßt man erkalten und saugt den Braunstein ab. Dieser wird mehrmals mit Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Auszüge werden im Vakuum weitgehend eingedampft, wobei sich geringe Mengen basischer Bestandteile kristallin abscheiden. Nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol erhält man das reine Isochinolinderivat mit dem Schmp. 210—211°.

4,614 mg Sbst.: 11,770 mg CO_2; 1,600 mg H_2O
$C_{17}H_{11}O_4N$: Ber.: C 69,60; H 3,78
Gef.: C 69,6; H 3,9

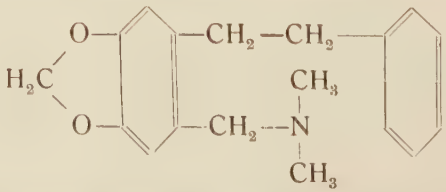
2, 2-Dimethyl-3-phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolinium-jodid.



4 g 3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin werden mit einem Überschuß von Jodmethyl versetzt. Unter Erwärmen erstarrt die Lösung alsbald zu einem Kristallbrei, der nach längerem Stehenlassen abgesaugt und aus Alkohol umgelöst wird. Hierbei scheidet sich zunächst das Jodid der quartären Base als Kristallmehl ab. Durch nochmalige Kristallisation wird der Körper in reiner Form erhalten und schmilzt dann bei 268°. Die Ausbeute beträgt 2,5 g. In den alkoholischen Mutterlaugen verbleibt ein Teil des Ausgangsmaterials als jodwasserstoffsaures Salz. Es kann erneut für die Methylierung verwendet werden.

0,1286 g Sbst.: 0,2475 g CO_2; 0,0593 g H_2O
0,2863 g Sbst.: 0,1658 g AgJ
$C_{18}H_{20}O_2NJ$: Ber.: C 52,80; H 4,93; J 31,03
Gef.: C 52,5; H 5,2; J 31,3

Abbau des 2,2-Dimethyl-3-phenyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinium-jodids nach Emde zum α-(2-Dimethylamino-methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



4 g 2, 2-Dimethyl-3-phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolinium-jodid werden in der nötigen Menge Wasser

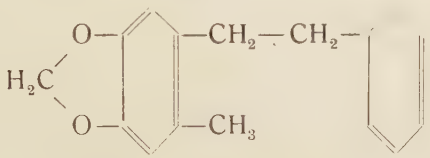
heiß gelöst und allmählich mit 100 g 3,5%igem Natriumamalgam versetzt. Man erwärmt solange auf dem Wasserbade, bis die Wasserstoffentwicklung beendigt ist. Dabei scheiden sich zahlreiche Öltröpfchen der oben bezeichneten Base ab. Man äthert aus und fällt mit ätherisch-alkoholischer Oxalsäurelösung. Das abgeschiedene saure O x a l a t kristallisiert aus Alkohol in feinen Nadeln, die bei 173° schmelzen.

4,283 mg Sbst.: 10,068 mg CO_2; 2,378 mg H_2O
$C_{18}H_{21}O_2N \cdot (COOH)_2$: Ber.: C 64,31; H 6,21
Gef.: C 64,1; H 6,2

J o d m e t h y l a t: Versetzt man die ätherische Lösung der tertiären Base mit einem geringen Überschuß von Jodmethyl, so kristallisiert nach einem Tage das Jodmethylat der quartären Base aus. Aus Alkohol erhält man es in schönen, verfilzten Nadeln, die bei 211° schmelzen.

0,2830 g Sbst.: 0,1568 g AgJ
$C_{19}H_{24}O_2NJ$: Ber.: J 29,86
Gef.: J 29,95

α-(2-Methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.

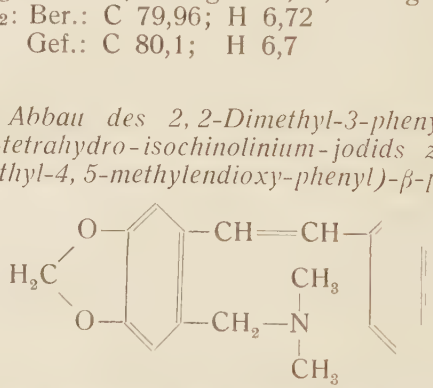


2 g des vorstehend beschriebenen Jodmethylates werden in der nötigen Menge Wasser heiß gelöst und mit 50 g 3,5%igem Natriumamalgam versetzt. Man erwärmt solange auf dem Wasserbade, bis die Wasserstoffentwicklung vorüber ist. Dabei scheidet sich das α-(2-Methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan ölig ab. Außerdem entweicht Trimethylamin, das in vorgelegte verdünnte Salzsäure geleitet und als Pikrat identifiziert wird. Nach einigen Stunden trennt man vom Quecksilber, säuert mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt mit Äther aus. Nach dem Trocknen über Kalziumchlorid und Abdampfen des Äthers hinterbleibt das α-(2-Methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan als bald kristallin erstarrendes Öl. Aus nicht zu konzentrierter, methylalkoholischer Lösung erhält man es in feinen Nadeln, die bei 49° schmelzen. Durch Einstellen in ein Kältegemisch kann aus der

Mutterlauge eine zweite, weniger reine Kristallisation erzielt werden.

0,1191 g Sbst.: 0,3497 g CO_2; 0,0713 g H_2O
$C_{16}H_{16}O_2$: Ber.: C 79,96; H 6,72
Gef.: C 80,1; H 6,7

Hofmann'scher Abbau des 2, 2-Dimethyl-3-phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolinium-jodids zum α-(2-Dimethylamino-methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthylen.

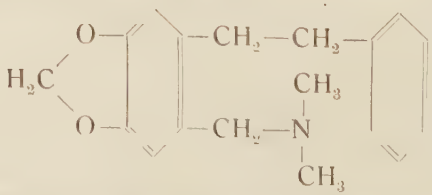


4 g Jodid der quartären Base werden in heißem Wasser gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd versetzt. Nach dreistündigem Erwärmen auf dem Wasserbade äthert man aus und erhitzt die ausgeätherte wäßrige Lösung nochmals 2—3 Stunden. Hierauf wird wiederum mit Äther extrahiert. Die vereinigten, ätherischen Lösungen fällt man mit ätherisch-alkoholischer Oxalsäurelösung. Aus Alkohol erscheint das saure Oxalat in feinen Nadeln, die bei 221—222° schmelzen. Die Ausbeute beträgt 2 g = 55% der Theorie.

0,1330 g Sbst.: 0,3154 g CO_2; 0,0692 g H_2O
$C_{18}H_{19}O_2N \cdot (COOH)_2$: Ber.: C 64,66; H 5,70
Gef.: C 64,7; H 5,8

Die freie Base konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

α-(2-Dimethylamino-methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthan.



0,4 g saures Oxalat der vorstehend beschriebenen tertiären Base werden in 80 ccm Wasser warm gelöst und in der Wärme mit

Palladium-Tierkohle als Katalysator der katalytischen Hydrierung unterworfen. Sobald kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, filtriert man ab und äthert nach Zusatz von Kalilauge aus. Die ätherische Lösung wird mit einer ätherisch-alkoholischen Oxalsäurelösung gefällt und das ausfallende saure Oxalat nach dem Absaugen aus Alkohol umkristallisiert. Es scheidet sich hierbei in Nadeln aus, die bei 172° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem beim Abbau des 2, 2-Dimethyl-3-phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolinium-jodids nach Emde erhaltenen sauren Oxalats liegt bei 172—173°.

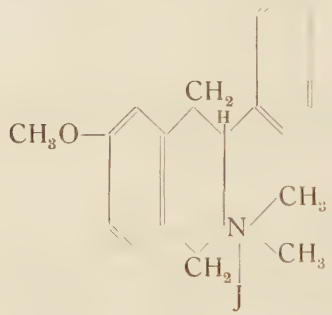
Oxydation des α-(2-Dimethylamino-methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthylen zur 4, 5-Methylendioxy-phthalsäure (Hydrastsäure).

0,8 g saures Oxalat des α-(2-Dimethylamino-methyl-4, 5-methylendioxy-phenyl)-β-phenyl-äthylen werden in 50 ccm Wasser heiß gelöst und unter Erwärmen auf dem Wasserbade mit einer Lösung von 2 g Kaliumpermanganat in 40 ccm Wasser allmählich versetzt. Nach dem Verschwinden der Permanganatfarbe wird vom Braunstein abfiltriert und stark eingeengt. Die eingedampfte Lösung versetzt man in der Wärme mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Beim langsamen Abkühlen scheiden sich zunächst gelbliche Schmieren aus. Sobald weiße Kristalle auftreten, filtriert man ab und läßt vollends auskristallisieren. Die ausgeschiedenen Kristalle lassen sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Benzoesäure identifizieren. Nunmehr wird die saure Mutterlauge zur Befreiung der letzten Anteile Benzoesäure einmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die auschloroformierte Lösung äthert man erschöpfend aus. Beim Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleiben 0,1 g eines weißen kristallinen Rückstandes, der nach dem Umlösen aus viel Benzol bei 165—169° schmilzt. Für das Vorliegen einer Phthalsäure spricht der positive Ausfall der Fluoresceinprobe. Die Identität mit Hydrastsäure (4, 5-Methylendioxy-phthalsäure) wird durch die Überführung der Säure in das Äthylimid sichergestellt.

Äthylimid: Zur Darstellung des Äthylimids wird die Säure mehrmals mit alkoholischem Äthylamin eingedampft und das erhaltene Salz 5 Minuten im Ölbad auf 175° erhitzt. Beim Abkühlen erstarrt die flüssige Masse schnell. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man Nadeln vom Schmp. 166°. Der Mischschmelz-

punkt mit dem Äthylimid der aus Hydrastinin durch Abbau und Oxydation erhaltenen 4, 5-Methylendioxy-phthalsäure [19]) zeigt keine Depression.

2, 2-Dimethyl-3-phenyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolinium-jodid.

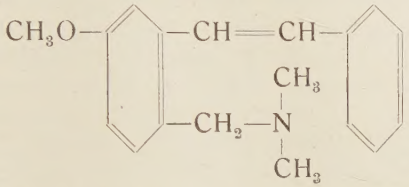


2 g 3-Phenyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin werden in überschüssigem Methyljodid gelöst. Die Lösung erwärmt sich und bald scheiden sich Kristalle ab, bis nach kurzer Zeit der Ansatz zu einem Kristallbrei erstarrt ist. Nach dem Absaugen wäscht man mit Äther und kristallisiert aus Alkohol um. Beim Abkühlen fallen zuerst reinweiße, spießförmige Nadeln an. Nach etwa 2 Stunden saugt man ab und wäscht zweimal mit Alkohol nach. Die Nadeln bestehen aus dem Jodid der quartären Base; die leichter löslichen jodwasserstoffsauren Salze der sekundären und tertiären Base, die ebenfalls als Reaktionsprodukte auftreten, scheiden sich erst allmählich aus der Mutterlauge als Kristallmehl ab. Sie können isoliert und erneut zur Methylierung benutzt werden. Ausbeute: 0,73 g Jodid der quartären Base von analysenreiner Beschaffenheit. Der Körper schmilzt bei 255—258°.

0,2473 g Sbst.: 0,1470 g AgJ
$C_{18}H_{22}ONJ$: Ber.: J 32,12
Gef.: J 32,1

19) Schmidt, Arch. d. Pharm. **231,** 549 (1893).

Hofmann'scher Abbau des 2, 2Dimethyl-3-phenyl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolinium-jodids zum α-(2-Dimethylamino-methyl-5-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthylen.



0,5 g vorstehend beschriebenes Jodid werden in der nötigen Menge Wasser heiß gelöst und nach Zusatz von 2 g Kaliumhydroxyd, das in wenig Wasser gelöst ist, zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf läßt man erkalten und äthert die abgeschiedenen Öltröpfchen aus. Die wäßrige Lösung wird nach Zusatz von wenig Kaliumhydroxyd nochmals zwei Stunden erhitzt und wiederum ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Ausschüttelungen werden mit einer ätherisch-alkoholischen Oxalsäurelösung versetzt, wobei das saure Oxalat der ungesättigten Base ausfällt. Dieses wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Beim langsamen Abkühlen scheidet es sich in fächerförmig angeordneten Nadeln aus, die bei 181—182° schmelzen. Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt 0,35 g = 78% der Theorie.

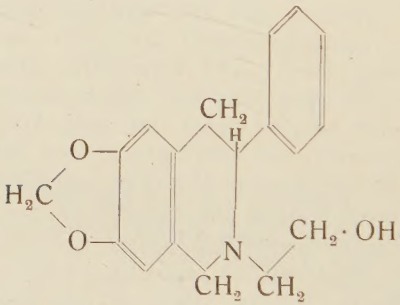
2,750 mg Sbst.: 6,772 mg CO_2; 1,637 mg H_2O
$C_{18}H_{21}ON \cdot (COOH)_2$: Ber.: C 67,19; H 6,49
Gef.: C 67,2; H 6,7

Oxydation des α-(2-Dimethylamino-methyl-5-methoxy-phenyl)-β-phenyl-äthylen zur 4-Methoxy-phthalsäure.

0,23 g saures Oxalat der vorstehend beschriebenen Base werden in 15 ccm Wasser heiß gelöst und in der Wärme allmählich mit einer Lösung von 0,52 g Kaliumpermanganat in 10 ccm Wasser versetzt. Gegen Ende der Oxydation wird wenig Kaliumhydroxyd zugesetzt und noch einige Zeit erwärmt, um das bei der Reaktion gebildete Dimethylamin zu verjagen. Die vom Braunstein abfiltrierte Lösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt, nochmals filtriert und mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Dabei scheidet sich Benzoesäure ab, von der nach einigem Stehenlassen abgetrennt wird. Das wäßrige Filtrat wird zwecks vollkommener Befreiung von Benzoesäure einmal mit Chloroform ausgeschüttelt und hierauf dreimal ausgeäthert. Die eingedampften ätherischen

Auszüge hinterlassen die noch verunreinigte 4-Methoxy-phthalsäure. Die Ausbeute beträgt 22 mg. Nach dem Umkristallisieren aus viel Benzol schmilzt die Säure unscharf bei 161°. Läßt man das Schmelzpunktröhrchen etwa zehn Minuten in dem auf 170° erhitzten Schmelzpunktapparat, so erfolgt Anhydridbildung, erkennbar am Entweichen von kleinen Wasserdampfbläschen. Bei erneuter Schmelzpunktbestimmung liegt der Schmelzpunkt bei 92°. Das Anhydrid der aus 1, 2-Dimethyl-4-methoxy-benzol durch Oxydation erhaltenen 4-Methoxy-phthalsäure [20]) schmilzt ebenfalls bei 92°. Der Mischschmelzpunkt beider Anhydride ergibt keine Depression.

2-(ω-Oxyäthyl)-3-phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin.



5 g 3-Phenyl-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin werden in 25 g mit Kalziumkarbonat entsäuertem Äthylenbromhydrin kalt gelöst. Nach dreitägigem Stehen fällt man mit einem Überschuß an Äther. Das amorph ausgeschiedene Salzgemisch wird durch Anreiben mit Methylalkohol zur Kristallisation gebracht. Der abgegossene Äther enthält noch beträchtliche Mengen freier Basen, die durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure als Hydrochloride gefällt und mit den zuerst erhaltenen Bromhydraten vereinigt werden. Ihre Gesamtmenge beträgt 6,5 g. Die Trennung der tertiären von der sekundären Base wird durch Abscheidung der sekundären Base als Nitrosamin bewirkt. Zu diesem Zweck löst man das Salzgemisch in warmem Wasser, setzt einige ccm 10%ige Salzsäure zu und versetzt nach schnellem Abkühlen mit Natriumnitritlösung. Nach einiger Zeit wird zweimal mit Chloroform ausgezogen. Hierauf macht man mit Natronlauge alkalisch und äthert aus. Aus der mit Kaliumkarbonat getrockneten Ätherlösung wird das Hydro-

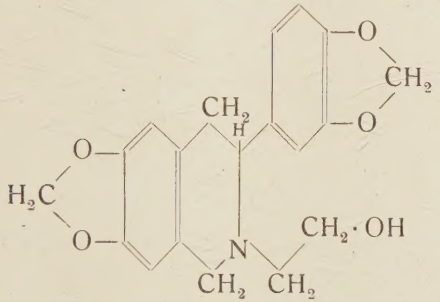
20) Moschner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 743 (1900).

chlorid der Oxyäthylbase durch Einleiten von Salzsäure als hellgelbe Kristallmasse in leidlicher Ausbeute erhalten. Nach dem Umlösen aus Alkohol erhält man das Salz in gelblich weißen Nadeln, die bei 220—222° schmelzen.

4,592 mg Sbst.: 10,835 mg CO_2; 2,510 mg H_2O
$C_{18}H_{20}O_3NCl$: Ber.: C 64,74; H 6,04
Gef.: C 64,4; H 6,1

Die freie Base scheidet sich aus konzentrierter ätherischer Lösung in farblosen Kristallen aus, die bei 92—93° schmelzen.

2-(ω-Oxyäthyl)-3-(4′, 5′-methylendioxy-phenyl)-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin.



3,6 g 3-(4′, 5′-methylendioxy-phenyl)-6, 7-methylendioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolin werden in 15 g Äthylenbromhydrin kalt gelöst und nach dreitägigem Stehen mit Äther im Überschuß gefällt. Die weitere Verarbeitung geschieht wie vorstehend angegeben. Die vereinigten Salzgemische, etwa 4,7 g, werden in 200 ccm Wasser in der Wärme gelöst und mit 15 ccm 25%iger Salzsäure versetzt. Nach schnellem Abkühlen gibt man eine Lösung von 2,5 g Natriumnitrit in einigen ccm Wasser zu und schüttelt kurze Zeit darauf zweimal mit Chloroform aus. Hierauf macht man alkalisch, ätherт aus und trocknet mit Kaliumkarbonat. Durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure erhält man das Hydrochlorid der tertiären Base in Form hellgelber Kristalle. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol, aus dem es in fast weißen, feinen Nadeln anfällt, schmilzt es bei 258°. Die Ausbeute beträgt 1,2 g.

0,1328 g Sbst.: 0,2923 g CO_2; 0,0628 g H_2O
0,1236 g Sbst.: 4,1 ccm N (20°, 758 mm)
$C_{19}H_{20}O_5NCl$: Ber.: C 60,38; H 5,34; N 3,71
Gef.: C 60,1; H 5,3; N 3,85

Die freie Base erhält man durch Fällen der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids mit Ammoniak. Sie schmilzt bei 49°.

Vorstehende Arbeit wurde auf Veranlassung von Herrn Dr. B. Reichert im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführt.

Herrn Dr. B. Reichert, der mir bei der Ausführung dieser Arbeit jederzeit mit wertvollen Ratschlägen und großem Interesse zur Seite stand, sage ich meinen aufrichtigsten Dank.

Zu bleibendem Danke bin ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. C. Mannich, Direktor des Pharmazeutischen Institutes der Universität Berlin, für sein stetes Wohlwollen und die mir zuteil gewordene, weitgehende Unterstützung verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 29. März 1907 wurde ich, Walter Hoffmann, als Sohn des Ingenieurs Carl Hoffmann in Berlin geboren. Von 1913 ab besuchte ich das Luisenstädtische Realgymnasium in Berlin, das ich im Herbst 1925 mit bestandener Reifeprüfung verließ. Nach einem dreisemestrigen Chemiestudium in Berlin arbeitete ich zwei Jahre als Apothekerpraktikant in Grevesmühlen i. Meckl. und in Ratzeburg i. Lbg. Nach bestandenem pharmazeutischen Vorexamen assistierte ich von April 1929 bis September 1930 in der Apotheke in Stavenhagen i. Meckl. Das anschließend in Berlin begonnene Studium der Pharmazie beendete ich im Herbst 1932 mit bestandenem pharmazeutischen Staatsexamen. Im Herbst 1933 legte ich das chemische Verbandsexamen ab. Die anschließend begonnene Dissertationsarbeit im Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Berlin brachte ich im Mai 1935 zum Abschluß.